

Microparticulate oral formulation for controlled, retarded release of drug absorbed from upper gastrointestinal tract, having combination of pH dependent and time dependent release mechanisms to guarantee absorption

Publication number: FR2830447 (A1)

Publication date: 2003-04-11

Inventor(s): LEGRAND VALERIE; CASTAN CATHERINE; MEYRUEIX REMI; SOULA GERARD

Applicant(s): FLAMEL TECH SA [FR]

Classification:

- International: A61K9/14; A61K9/22; A61K9/26; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K31/155; A61K31/522; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/44; A61P3/10; A61P7/02; A61P15/18; A61P25/00; A61P29/00; A61P31/04; A61P31/10; A61P31/12; A61K9/14; A61K9/22; A61K9/26; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K31/155; A61K31/519; A61K47/14; A61K47/26; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/44; A61P3/00; A61P7/00; A61P15/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P31/00; (IPC1-7): A61K9/14; A61K9/22; A61K9/52; A61K47/30; A61P3/10; A61P7/02; A61P15/18; A61P25/00; A61P29/00; A61P31/04; A61P31/10; A61P31/12

- European: A61K9/50K2

Application number: FR20010012999 20011009

Priority number(s): FR20010012999 20011009

Also published as:

FR2830447 (B1)
ZA200402460 (A)
US2004234601 (A1)
US2005037077 (A1)
MXPA04003367 (A)

more >>

Cited documents:

EP1101490 (A1)
WO0050015 (A1)

Abstract of FR 2830447 (A1)

A microparticulate oral formulation (A), for controlled, retarded release of an active agent (I) (other than perindopril) adsorbed only from the upper part of the gastrointestinal tract, has the release of (I) controlled by two different mechanisms, i.e. one based on variation of pH and other allowing release after a predetermined residence time in stomach. A microparticulate oral formulation (A), for controlled, retarded release of an active agent (I) (other than perindopril) adsorbed only from the upper part of the gastrointestinal tract, has the release of (I) controlled by two different mechanisms, i.e. one based on variation of pH and the other allowing release after a predetermined residence time in the stomach. In a type II dissolution test (European Pharmacopoeia, 3rd edition; under 'sink' conditions at 37 deg C with stirring at 100 rpm), (i) (A) has a latency time of 5 hours or less (preferably 1-5 hours) at a constant pH of 1.4 and (ii) a shift from pH 1.4 to pH 6.8 causes release of (I) without a latency time.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 830 447

②① N° d'enregistrement national : 01 12999

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 9/14, A 61 K 9/22, 9/52, 47/30, A 61 P 3/10, 7/02, 15/18, 31/04, 31/10, 31/12, 29/00, 25/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.10.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 11.04.03 Bulletin 03/15.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : FLAMEL TECHNOLOGIES Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : LEGRAND VALERIE, CASTAN CATHERINE, MEYRUEIX REMI et SOULA GERARD.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ FORME GALÉNIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE POUR LA LIBÉRATION RETARDÉE ET CONTRÔLÉE DE PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES.

⑤⑦ L'invention concerne un système microparticulaire à libération retardée contrôlée de principes actifs (PA), destiné à une administration par voie orale. Le but de l'invention est de fournir un système assurant la libération du PA de façon certaine grâce à un double mécanisme de libération "temps dépendant et " pH dépendant ". Pour atteindre ce but, l'invention propose une forme galénique orale multimicrocapsulaire dans laquelle la libération du PA est régie par un double mécanisme de déclenchement de la libération: " temps déclenchant " et " pH déclenchant ". Ce système est constitué de microcapsules (200 à 600 µm) comprenant un cœur en PA recouvert d'une pellicule d'enrobage (maximum 40% en poids) comprenant un polymère hydrophile A (Eudragit(R) L) et un composé B hydrophobe (cire végétale température de fusion = 40-90°C), avec B/ A compris entre 0, 5 et 2. Ces microcapsules ont un comportement de dissolution in vitro tel qu'à pH 1, 4 constant, on observe une phase de latence comprise entre 1 et 5 heures suivie d'une libération du PA et tel que le passage de pH 1, 4 à pH 6, 8 entraîne une libération du PA in vitro.

FR 2 830 447 - A1



FORME GALENIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE POUR LA LIBERATION
RETARDEE ET CONTROLEE DE PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES

Le domaine de la présente invention est celui des systèmes
5 microparticulaires à libération retardée et contrôlée de
principe(s) actif(s) PA, destinés à une administration par voie
orale.

Plus précisément, l'invention se rapporte à une forme
galénique microparticulaire à libération retardée et contrôlée
10 pour laquelle la phase de libération contrôlée est déclenchée de
façon certaine grâce à un double mécanisme : libération "temps
dépendant" déclenchée au bout d'une certaine durée de séjour dans
l'estomac et libération "pH dépendant" déclenchée par un
changement de pH lors de l'entrée des particules dans le petit
15 intestin. Les microparticules de la présente invention sont des
microcapsules contenant au moins un Principe Actif (PA) - à
l'exclusion du Périndopril -, de granulométrie comprise entre 100
et 1 200 microns individuellement recouvertes par au moins une
pellicule d'enrobage permettant la libération retardée et
20 contrôlée du PA.

Les systèmes à libération retardée et contrôlée de PA sont
particulièrement utiles lorsqu'il est souhaitable, pour des
raisons de chronobiologie, que le PA soit "bioabsorbé" à une heure
25 précise de la journée afin d'être en phase avec le cycle
circadien. Cette approche est appropriée aux traitements du
cancer, de l'hypertension, de l'administration de drogues anti
inflammatoires ou de la régulation de la glycémie dans le
traitement des diabètes. Il peut être par exemple avantageux que
30 le PA soit bioabsorbé très tôt le matin afin d'assurer une
couverture thérapeutique au réveil du patient sans pour autant le
contraindre à un réveil prématuré. Pour ce faire, le système
galénique ingéré par le patient, par exemple le soir après le
repas, doit permettre une libération retardée du PA.

35

Cependant, la première règle imposée au galéniste est de
garantir que le médicament prescrit sera absorbé par le patient.

- Dans le cas d'une forme à libération retardée, il est donc crucial d'avoir une totale garantie de libération du principe actif à un instant déterminé de façon à obtenir l'effet thérapeutique. Or, force est de constater que les formes à libération retardée ne
- 5 peuvent assurer de façon certaine la libération du PA dans un délai prescrit. Ce problème devient particulièrement aigu dans le cas, comme par exemple celui du traitement des maladies cardiovasculaires ou du diabète, où il est vital pour le patient que cette libération ait effectivement lieu.
- 10 En effet, de manière conventionnelle, les formes à libération retardée sont obtenues par revêtement du PA par une couche de polymère entérique par exemple de copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT®L. Ce type de revêtement entérique est connu pour présenter une perméabilité
- 15 réduite dans les conditions de pH acide de l'estomac et se dissoudre lorsque le pH remonte à une valeur proche de celle régnant dans le petit intestin, libérant ainsi le PA. Cependant, la variabilité intra et interindividuelle des conditions de pH gastrique et de la durée de la vidange gastrique ne permettent pas
- 20 d'assurer de façon certaine la libération du PA après une durée déterminée.

- Les systèmes à libération retardée purement "temps dépendant" c'est à dire pour lesquels la libération du PA se déclenche au
- 25 bout d'une durée déterminée de séjour dans le tractus gastro intestinal ne sont pas non plus satisfaisants. En effet, du fait de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence gastrique, la libération du PA peut se produire après que celui ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption, qui est
- 30 localisée pour une majorité des PA dans la partie haute du tractus. La bioabsorption peut ainsi être très faible, voire nulle.

- Dans ce contexte, il serait particulièrement avantageux de
- 35 disposer d'une forme galénique à libération retardée et contrôlée du PA permettant d'assurer de façon certaine la libération du PA grâce à un double mécanisme de déclenchement de la libération du

PA : libération "temps dépendant" déclenchée au bout d'une durée contrôlée dans l'estomac, sans changement de pH, et libération "pH dépendant" déclenchée par une remontée du pH lorsque la forme galénique pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de PA mis en série confèreraient au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du PA serait ainsi garantie après un temps de latence préréglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

10 Un deuxième intérêt unique d'un tel système serait de permettre d'obtenir, par mélange avec une forme galénique à libération immédiate de PA, ou encore par mélange avec une autre forme galénique à libération retardée et contrôlée de PA, des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération de PA (un seul ou plusieurs PA identiques ou différents) ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.

20 Il serait aussi avantageux que la forme à libération retardée et contrôlée soit constituée d'une pluralité de microcapsules de diamètre inférieur à 2000 microns. En effet, pour une telle forme, la dose de PA à administrer se répartit entre grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg) et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- 25 • Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.
- 30 • La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- 35

- la sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- 5 • On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PA agressif.
- 10 • Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires".
- 15 • Il est possible de présenter ces microcapsules sous forme de sachet, gélule ou comprimé. Dans les cas où la dose de PA est élevée (500 mg ou plus) les formes monolithiques sont de trop grandes dimensions pour être facilement avalées. Il est alors particulièrement intéressant de disposer d'une forme microparticulaire qui assure la
- 20 libération retardée et contrôlée du PA que l'homme de l'art peut mettre en forme de comprimés délitables ou de sachets.

Enfin, il serait également souhaitable que la pellicule d'enrobage autour des microcapsules soit de faible épaisseur. En effet, un enrobage de forte épaisseur aurait plusieurs conséquences négatives :

- (a) la fraction massique en excipient dans la forme galénique serait trop élevée, d'où une masse de médicament trop importante pour être avalée aisément et donc, in fine, des problèmes d'observance qui mettent en péril le succès du traitement ;
- (b) le temps de fabrication des microcapsules serait très long, typiquement de plusieurs heures ;

35

En définitive, il serait donc particulièrement intéressant de disposer d'une forme galénique orale microparticulaire à

libération retardée et contrôlée de PA, ayant simultanément les propriétés suivantes :

- 5 • la libération du PA peut se déclencher de deux façons : par libération "temps dépendant" lorsque la durée de séjour des particules dans l'estomac excède une durée limite ; ou par libération "pH dépendant" lorsque le système pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de PA mis en série garantissent la libération du PA après un temps de latence préréglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.
- 10 • elle est constituée d'une pluralité de microcapsules de PA enrobé, de petite taille,
- la fraction massique en excipients d'enrobage est limitée.

15 La libération retardée ou contrôlée de PA a fait l'objet de nombreux travaux.

 Ainsi, la demande PCT W0-96/11675 décrit des microcapsules pour l'administration per os de principes actifs médicamenteux et/ou nutritionnels (PA), dont la taille est inférieure ou égale à 20 1 000 μ m. Ces microcapsules sont constituées par des particules qui sont enrobées par un matériau d'enrobage constitué par un mélange d'un dérivé polymérique filmogène (éthylcellulose), d'un agent plastifiant hydrophobe (huile de ricin), d'un agent tensioactif et/ou lubrifiant (stéarate de magnésium) et d'un 25 polymère azoté (PolyVinylPyrrolidone : PVP). Ces microcapsules sont également caractérisées par leur aptitude à séjourner longtemps (au moins 5 heures) dans l'intestin grêle et à permettre, lors de ce séjour, l'absorption du PA sur une période 30 supérieure au temps de transit naturel dans l'intestin grêle.

Les microcapsules selon cette demande n'apportent pas de solution au problème particulier de la libération retardée et contrôlée de PA, avec un déclenchement "temps dépendant" et "pH dépendant" du PA.

35

 La demande FR-A-00 14876 décrit un médicament de traitement des diabètes de type II, comprenant plusieurs milliers de

microcapsules d'anti-hyperglycémiques (metformine) constituées chacune par un coeur comportant au moins un anti-hyperglycémique et par une pellicule d'enrobage (e.g. acide stéarique et éthylcellulose) appliquée sur le coeur et permettant la libération
 5 prolongée in vivo de l'anti-hyperglycémique. Ces microcapsules ont une granulométrie comprise entre 50 et 1000 μm .

Cette demande FR-A-00 14876 n'indique pas comment obtenir la libération retardée et contrôlée de PA, avec un déclenchement "temps dépendant" et "pH dépendant" du PA.

10

La demande de brevet européen EP-A-0 609 961 divulgue des granulés oraux de morphine, permettant la libération contrôlée du PA s'accéléralant par la remontée du pH.

Ces granulés comportent :

- 15 - un cœur en sucre ($\phi = 100$ à $1700 \mu\text{m}$),
- enrobé d'une couche d'actif avec un liant, (PVP ou HydroxyPropyl-MéthylCellulose : HPMC),
- et une enveloppe extérieure à base:
 - 20 ♦ d'un polymère insoluble indépendamment du pH (éthylcellulose ou copolymère d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium: EUDRAGIT® RS ou RL),
 - ♦ d'un polymère entérique insoluble à pH acide (copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthacrylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT® L),
 - 25 ♦ d'un composant partiellement soluble à pH acide (polyéthylène glycol, PVP, HPMC, Alcool PolyVinyle: APV),
 - ♦ éventuellement un plastifiant (diéthylphtalate),
 - ♦ et éventuellement une charge (talc).

30 Les fractions massiques en PA sont par exemple: 41%, 38%, 29%, et les fractions massiques en enveloppe extérieure e.g. : 14,1%, 21,5%, et 12,3% (poids).

La libération du PA est présente à tout pH et s'amplifie lorsque le pH passe de pH 1.2 à pH 7.5. Il s'agit donc d'une forme à

35 libération prolongée et non retardée.

L'article de H. YOSHINO intitulé "Design and evaluation of time-controlled release systems for site-specific oral drug

delivery to the GI tract " paru dans current status on targeted drug delivery to the GI tract, Capsugel library, Symp . Ser., Short Hills 22/04, London 6/05, Tokyo 14/05, p.185-190 , (1993), décrit des systèmes galéniques multiparticulaires oraux à libération retardée et contrôlée, induite par un acide organique et par le temps de séjour dans le TGI. Ces systèmes sont constitués de microcapsules de 1000 μ m comportant un cœur neutre en sucre enrobé d'une couche d'actif mélangé avec un acide organique (acide succinique) et une couche externe en copolymère d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium (EUDRAGIT® RS). L'acide organique est décrit comme permettant une libération rapide du PA après la phase de latence; Cet acide organique est transporté par l'eau ayant pénétré dans les microcapsules dans la couche externe entérique. Il concourt alors à la modification de la perméabilité de l'enrobage, pour permettre la diffusion rapide du PA hors des microcapsules. La présence de cet acide, en contact intime avec le PA peut être préjudiciable à ce dernier.

Le brevet US-A-6,033,687 décrit une formulation constituée par un mélange de deux types de granulés ($\phi=1,4$ mm) à base de diltiazem : des granulés à temps de latence court et des granulés à temps de latence long. Les profils de libération sont mesurés à pH 1. Ces granulés comprennent :

- ▶ un cœur neutre en sucre ($\phi= 0,5-1,5$ mm),
- ▶ une couche de diltiazem associé à un liant (hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose, éthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, alginate, eudragit),
- ▶ une couche externe unique à base de lubrifiant (talc), de 2 copolymères d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium (EUDRAGIT® RS et EUDRAGIT® RL ; d'un tensioactif (laurylsulfate de sodium) et d'un plastifiant (triéthylcitrate).

Dans les granulés à temps de latence court, la fraction massique de l'enrobage représente 12,3% contre 30,3% dans les granulés à temps de latence long. Cette technique ne permet cependant pas d'obtenir des temps de latence longs pour des taux de pelliculage inférieurs à 30 %. Par ailleurs, compte tenu de la

variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence
gastrique, ce système à libération retardée "temps dépendant" peut
libérer le PA après que celui ci soit passé devant sa fenêtre
d'absorption. Il en résulte une perte importante de
5 biodisponibilité.

Le brevet EP-B-0 263 083 décrit une composition de
revêtement de microcapsules permettant d'obtenir un profil de
libération de PA d'ordre zéro et reproductible. Cette composition
10 de revêtement est composée d'un mélange :

- O d'un polymère durcisseur assurant la tenue mécanique du
revêtement et pouvant être e.g. : éthylcellulose ou
copolymère(s) de l'acide méthacrylique (Eudragit E, L S ou
RS),
- 15 O d'un composé lipophile, e.g. : acide stéarique ou
paraffine,
- O et de talc.

Cette composition de revêtement est présente dans les
microcapsules à raison de 15 à 35 % en poids, par exemple. Les
20 ratios polymère durcisseur / composé lipophile sont par exemple de
44 et 42 % respectivement dans les exemples 4 et 5.

Les profils obtenus sont des profils sans temps de latence de
durée variable. Il n'est ni enseigné, ni mentionné comment obtenir
un profil à libération retardée et contrôlée déclenchée au terme
25 du temps de latence et/ou par une variation du pH.

La demande W0-01/58424 A1 divulgue des microcapsules
"flottantes" enrobées d'un revêtement entérique par exemple à base
d'Eudragit® L, de stéarate de magnésium, de talc et d'un
30 plastifiant tel que le dibutylsébaçate. Ce revêtement peut être
enveloppé dans une pellicule "bioadhésive" à base de chitosan e.g.
Comme tout revêtement entérique, le revêtement entérique selon ce
W0 01/58424, vise une libération "pH dépendant" et non pas la
conjonction d'une libération "temps dépendant" et d'une libération
35 "pH dépendant". Par ailleurs, les figures 1 à 3 de cette demande
montrent que le simple objectif de libération "pH dépendant" est
très imparfaitement atteint puisque jusqu'à 20 % du PA sont

libérés en deux heures seulement à pH acide constant. Les particules décrites dans cette demande flottant dans l'estomac, leur temps de séjour gastrique est décrit comme accru, si bien que l'on peut même craindre l'absence de toute libération "pH déclenchée".
5 finalement, la libération s'effectuerait de manière incontrôlée par les fuites parasites de PA dans l'estomac.

Ainsi l'art antérieur ne comprend pas de système galénique permettant de retarder et de garantir de façon certaine la
10 libération du PA par un double mécanisme de libération "temps dépendant" et de libération "pH dépendant".

Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir un nouveau
15 système galénique multimicroparticulaire pour l'administration orale de principes actifs, ce système étant du type à libération retardée et contrôlée assurant la libération du PA de façon certaine, grâce à un double mécanisme de libération "temps dépendant" et "pH dépendant". Ces deux facteurs déclencheurs de la
20 libération de PA mis en série garantissent la libération du PA après un temps de latence pré réglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

Un objectif essentiel de la présente invention est de
25 proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de libérer le PA à pH 1.4 selon un profil de libération retardée présentant un temps de latence de durée ajustable entre 1 et 8 heures, et de préférence 1 à 5 heures, suivi d'une phase de libération dont le temps de demi libération
30 $t_{1/2}$ est compris entre 0,5 et 25 heures.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de libérer le PA selon un profil contrôlé
35 lorsque le pH est passé de 1, à 6,8.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique constituée d'un grand nombre, par exemple de l'ordre de plusieurs milliers, de microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées évitant l'emploi de fortes quantités d'enrobant, la fraction massique d'enrobant étant comparable à celle des formes monolithiques.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de présenter le PA sous une forme facile à avaler : sachet ou comprimé délitable.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de mélanger plusieurs principes actifs différents.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées contenant chacune un cœur neutre en sucre.

S'étant fixés les objectifs ci-dessus, parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point, pour assurer une libération certaine des PA et une bonne bioabsorption des principes actifs pharmaceutiques, un système galénique multimicrocapsulaire ayant pour caractéristique essentielle un double déclenchement de la libération de PA. Cela représente un progrès majeur par rapport aux systèmes à libération contrôlée de PA connus jusqu'alors, dans lesquels la libération du PA est déclenchée par un seul facteur : le temps de séjour dans le

tractus gastro-intestinal pour certains systèmes, une variation de pH pour d'autres systèmes.

Ainsi, l'invention qui satisfait aux objectifs exposés ci
5 dessus, parmi d'autres, concerne une forme galénique orale
microparticulaire à libération contrôlée et retardée d'au moins un
PA, caractérisée en ce que la libération du PA -à l'exclusion du
périndopril- est régie par deux mécanismes distincts de
déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre
10 permettant la libération du PA, en l'absence de variation de pH,
au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans le tractus
gastro-intestinal, ce dernier mécanisme de déclenchement étant la
conséquence, notamment, du contrôle de la vitesse d'hydratation
des microparticules et/ou de la dissolution d'un ou plusieurs de
15 leurs composants.

Suivant un mode préféré de réalisation de l'invention, la
forme galénique orale microparticulaire concernée est constituée
par une pluralité de microcapsules, contenant au moins un Principe
20 Actif (PA) - à l'exclusion du périndopril -, ces microcapsules
étant du type de celles :

- ♦ constituées par des particules de PA recouvertes chacune
d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule
d'enrobage étant constituée d'un matériau composite :
25 ○ comprenant :
 - au moins un polymère hydrophile A porteur de
groupements ionisés à pH neutre,
 - au moins un composé hydrophobe B ;
- et représentant une fraction massique (% poids par
30 rapport à la masse totale des microcapsules) ≤ 40 ;
- ♦ de diamètre inférieur à 2000 microns et de préférence
compris entre 200 et 800 microns et, plus
préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns ;
caractérisées:
- 35 a) en ce que leur pellicule d'enrobage est constituée par un
composite à base de A et de B, dans lequel :

- le ratio pondéral B/A, est compris entre 0,2 et 4, de préférence entre 0,5 et 2,
- le composé B hydrophobe est sélectionné parmi les cires (huiles végétales hydrogénées) cristallisées à l'état solide et ayant une température de fusion $T_{fB} \geq 40^{\circ}\text{C}$, de préférence $T_{fB} \geq 50^{\circ}\text{C}$, et plus préférentiellement encore $40^{\circ}\text{C} \leq T_{fB} \leq 90^{\circ}\text{C}$;

b) en ce que leur comportement de dissolution in vitro (réalisé selon les indications de la pharmacopée européenne 3^{ème} édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK maintenu à 37°C et agité à 100 tours/min), est tel que :

- à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée supérieure ou égale à une demi heure -de préférence comprise entre 1 et 8 heures-, et plus préférentiellement encore de 1 à 5 heures ;
- le passage, à tout instant pendant la phase de latence, de pH 1,4 à pH 6,8, conduit à une phase à libération.

Le mécanisme de déclenchement de la libération du PA sans variation de pH, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans le tractus gastro-intestinal, résulte notamment du contrôle de la vitesse d'hydratation des microcapsules et/ou de la dissolution d'un ou plusieurs composants des microcapsules. Par exemple, et sans vouloir être limitatif, l'hydratation de la microcapsule peut être contrôlée :

- o par la présence, dans les microcapsules, de produits hydrophiles qui permettent d'ajuster la pression osmotique ou de provoquer un gonflement des microcapsules,
- o ou par le réglage de la perméabilité à l'eau de la pellicule d'enrobage;
- o ou par la création d'une microporosité dans la pellicule d'enrobage,

- o ou même par l'hydratation ou la dissolution d'un composé de la pellicule d'enrobage.

L'un des avantages déterminants du système galénique multimicrocapsulaire, à libération retardée et contrôlée de PA, selon l'invention, est de faire intervenir in vivo deux facteurs déclencheurs de la libération du PA dans le tractus gastro-intestinal (TGI), à savoir :

- la durée de séjour dans l'estomac : libération "temps déclenchée",
- la variation de pH : libération "pH déclenchée".

Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de PA sont en série, de sorte qu'ils confèrent au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du PA est ainsi garantie après un temps de latence préréglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur. Les problèmes de variabilité interindividuelle sont ainsi surmontés. L'efficacité du médicament comprenant un tel système galénique est assurée, en respectant une chronobiologie prédéterminée et adaptée à la performance thérapeutique visée.

En outre, pour des PA dont la fenêtre d'absorption est limitée, il est particulièrement avantageux que la forme à libération retardée puis contrôlée soit une pluralité de microcapsules. En effet, pour une telle forme, la dose de PA à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg) et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.
- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs

vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.

- 5 • La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- 10 • On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PA agressif.
- 15 • Il est possible de présenter ces microcapsules sous forme de sachet, gélule ou comprimé. Dans les cas où la dose de PA est élevée (500 mg ou plus) les formes monolithiques sont de trop grandes dimensions pour être facilement avalées. Il est alors particulièrement intéressant de disposer d'une forme microparticulaire qui assure la libération retardée et contrôlée du PA que l'homme de l'art peut mettre en forme de comprimés délitables ou de
- 20 sachets.

Le système galénique multimicrocapsulaire selon l'invention permet d'assurer de manière sûre une libération retardée et contrôlée du PA dans le TGI, grâce à deux déclencheurs et de se soustraire ainsi à la variabilité inter et intra individuelle des conditions de pH in vivo, lors de la vidange gastrique, tout en étant viable économiquement et facile à ingérer (observance optimisée).

30 Selon une caractéristique particulièrement avantageuse du mode de réalisation préféré, à pH constant 1,4, la phase de libération contrôlée suivant la phase de latence est telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

35		$0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$
	de préférence	$0,5 \leq t_{1/2} \leq 20.$

En pratique, la phase de libération du profil de libération in vitro du PA à pH 1,4 constant, possède un temps de demi-libération qui est ajustable.

- 5 Selon une autre caractéristique intéressante du mode de réalisation préféré, la phase de libération suivant le passage de pH 1,4 à pH 6,8 est telle que le temps de libération de 50 % du PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

$$0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$$

- 10 de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

De préférence, les microcapsules selon l'invention comprennent une seule pellicule d'enrobage composite AB. Cela simplifie leur préparation et limite le taux d'enrobage.

15

De préférence, le PA est déposé sur un coeur neutre hydrophile de diamètre compris entre 200 et 800 microns et de préférence compris entre 200 et 500 microns.

- 20 Sans que cela ne soit limitatif, il est apparu souhaitable que le coeur neutre hydrophile contienne du sucre et/ou du dextrose.

La pellicule assurant la libération retardée et contrôlée du PA est constituée d'un mélange de deux constituants A et B au moins :

- 25
- un polymère hydrophile A avantageusement choisi parmi les dérivés de la cellulose : cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate ; les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (méthyle) d'acide
 - 30 (méth)acrylique (EUDRAGIT® S ou L) et leurs mélanges,
 - le composé B, différent de A, est choisi parmi le groupe de produits suivants :
 - 35
 - cires végétales (Dynasan® P60, Dynasan® 116),
 - triglycérides,
 - et leurs mélanges.

Avantageusement, le PA est déposé par les techniques connues de l'homme de l'art, par exemple la technique de spray coating en lit d'air fluidisé, sur des cœurs neutres de diamètre compris entre 200 et 800 microns et de préférence 200 et 500 microns.

5

Sur le plan quantitatif, la monocouche d'enrobant représente au plus 40 %, de préférence au plus 30 % en poids des microcapsules. Un tel taux limité d'enrobage permet de réaliser des unités galéniques contenant chacune une haute dose de principe
10 actif soluble, sans dépasser une taille rédhibitoire au regard de la déglutition. L'observance et donc le succès du traitement ne peuvent que s'en trouver améliorés.

Qualitativement parlant, le PA des microcapsules selon
15 l'invention, est avantageusement choisi parmi l'une des familles de substances actives suivantes : antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail
20 utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, anti-épileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

25 On peut également se référer à la liste de principes actifs donnés dans la demande EP-A-0 609 961 aux pages 4 à 8.

De manière préférée, le PA est sélectionné parmi les composés suivants : metformine, acide acétylsalicylique, pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem,
30 naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazepine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam,
35 famotidine, ganciclovir, famciclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, morphine, pentazocine, paracétamol, oméprazole, métoclopramide et leurs mélanges.

La forme galénique orale microparticulaire selon l'invention peut être un comprimé, avantageusement orodispersible, une poudre ou une gélule.

5

Les microcapsules décrites ci-dessus peuvent être utilisées pour la fabrication de nouvelles préparations pharmaceutiques ou diététiques de divers PA, ayant des performances thérapeutiques ou diététiques optimisées et se présentant de préférence sous forme de comprimés avantageusement délitables et plus préférablement encore orodispersibles, de poudres ou de gélules.

10

Ces microcapsules sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont en outre parfaitement tolérées par l'organisme, notamment au niveau gastrique et par ailleurs peuvent être obtenues de façon aisée et économique.

15

La présente invention concerne, en outre, ces nouvelles préparations pharmaceutiques ou diététiques en tant que telles, originales dans leur structure, leur présentation et leur composition. De telles préparations pharmaceutiques ou diététiques sont administrées per os, de préférence par doses journalières uniques.

20

Il est à noter qu'il peut être intéressant de mélanger dans une même gélule, un même comprimé ou une même poudre, au moins deux types de microcapsules à cinétiques de libération différentes mais comprises dans le cadre caractéristique de l'invention.

25

On peut également mélanger les microcapsules selon l'invention avec une certaine quantité de PA immédiatement disponible dans l'organisme.

30

Il est également envisageable d'associer des microcapsules contenant des PA différents.

En outre, un autre objet de l'invention est un système galénique (pharmaceutique ou diététique), de préférence sous forme de comprimé, avantageusement délitable et plus préférablement

35

encore orodispersibles, de poudre ou de gélule, caractérisé en ce qu'il comprend des microcapsules, telles que décrites supra.

Par ailleurs, l'invention vise l'utilisation des microparticules telles que définies ci-dessus, pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques ou diététiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres ou de gélules.

Enfin, l'invention vise également un procédé de traitement thérapeutique caractérisé en ce qu'il consiste en une ingestion selon une posologie déterminée, d'un médicament comprenant les microcapsules telles que définies ci-dessus.

L'invention sera mieux expliquée par les exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de bien comprendre l'invention et de faire ressortir ses variantes de réalisation et/ou de mise en oeuvre, ainsi que ses différents avantages.

EXEMPLES

20

Description des figures :

- La figure 1 représente les profils de libération in vitro des microcapsules de l'exemple 1, à pH 1,4 : —♦— et à pH 1,4 pendant 3 heures puis à pH 6,8 à partir de T = 3 heures: —■—, en % en poids de metformine dissoute en fonction du temps en heure ;
- La figure 2 représente les profils de libération in vitro des microcapsules de l'exemple 2, à pH 1,4 : —♦— et à pH 1,4 pendant 3 heures puis à pH 6,8 à partir de T = 3 heures: —■—, en % en poids d'acide acétylsalicylique en fonction du temps en heure.

Exemple 1 : Préparation de microcapsules conduisant à une libération de metformine, HCl retardée et prolongée à double mécanisme

35

500 g de Metformine, HCl (Chemsources) sont dissous dans 1500 g d'eau. La solution est pulvérisée sur 1000 g de microsphères neutres (NP Pharm), dans un spray coater Glatt® GPCG3.

250 g d'huile de palme hydrogénée (Hüls) -B- et 250 g d'Eudragit® L100 (Röhm) -A- (B/A = 1,0) sont dissous à chaud dans de l'isopropanol. La solution est pulvérisée sur les microparticules préparées précédemment. Les conditions de pelliculage sont : température d'entrée : 45°C, débit de pulvérisation : 8-12 g/min, pression d'atomisation : 1.5 bar.

Les microcapsules ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C et sous une agitation de 100 tours/min dans les milieux suivants :

a) HCl à pH 1,4

b) HCl à pH 1,4 pendant 3 heures puis milieu tampon KH_2PO_4 /

NaOH à pH 6,8.

Les profils de libération sont présentés dans le tableau 1 et la figure 1.

Ces profils sont caractéristiques d'une libération retardée puis prolongée à double mécanisme : absence de libération pendant 2 heures suivie par une libération prolongée sans changement de pH et suivie enfin par une libération accélérée par le changement de pH.

TABLEAU 1

Temps (heures)	Metformine, HCl dissous (%) Milieu a)	Metformine, HCl dissous (%) Milieu b)
1	0	0
2	2	3
3	13	15
4	27	63
5	41	85
6	55	95
7	69	98

25

Exemple 2 : Préparation de microcapsules conduisant à une libération d'acide acétylsalicylique retardée et prolongée à double mécanisme

500 g d'acide acétylsalicylique (Aubing) sont dissous dans 2500 g d'éthanol. La solution est pulvérisée sur 1000 g de microsphères neutres (NP Pharm), dans un spray coater Glatt® GPCG3.

- 5 52 g d'huile de palme hydrogénée (Hüls) -B- et 78 g d'Eudragit® L100 (Röhm) -A- (B/A=0,66) sont dissous à chaud dans de l'isopropanol. La solution est pulvérisée sur les microparticules préparées précédemment. Les conditions de pelliculage sont : Température d'entrée : 45°C, débit de
10 pulvérisation : 8-12 g/min, pression d'atomisation : 1.5 bar.

Les microcapsules ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C et sous une agitation de 100 tours/min dans les milieux suivants :

- a) HCl à pH 1,4
15 b) HCl à pH 1,4 pendant 3 heures puis milieu tampon KH_2PO_4 / NaOH à pH 6,8.

Les profils de libération sont présentés dans le tableau 2 et la figure 2.

- 20 Le profil de libération de l'acide acétylsalicylique obtenu à pH 1,4 est caractéristique d'une libération retardée et prolongée, déclenchée à 3 heures sans changement de pH.

- 25 Le profil de libération de l'acide acétylsalicylique obtenu à pH 1,4 pendant 2 heures puis à pH 6,8 est caractéristique d'une libération retardée et prolongée, déclenchée à $t = 2$ heures par le changement de pH.

TABLEAU 2

Temps (heures)	Acide acétylsalicylique dissous (%) Milieu a)	Acide acétylsalicylique dissous (%) Milieu b)
0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	70
4	7	87
5	13	92
6	22	95
9	71	98
12	92	100

REVENDEICATIONS

- 1 - Forme galénique orale microparticulaire à libération retardée et contrôlée d'au moins un PA - à l'exclusion du
- 5 périndopril -, caractérisée en ce que la libération du PA est régie par deux mécanismes distincts de déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération du PA, même en l'absence de variation de pH, au bout d'un temps
- 10 prédéterminé de résidence dans le tractus gastro-intestinal, ce dernier mécanisme de déclenchement étant, au moins en partie, la conséquence du contrôle de la vitesse d'hydratation des microparticules et/ou de la dissolution d'un ou plusieurs de leurs composants.
- 15 2 - Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend des microcapsules "réservoir" contenant au moins un Principe Actif (PA) - à l'exclusion du périndopril -, ces microcapsules étant du type de celles :
- ♦ constituées par des particules de PA recouvertes chacune
 - 20 d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite :
 - O comprenant :
 - au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
 - 25 • au moins un composé hydrophobe B ;
 - O et représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules) ≤ 40 ;
 - ♦ de diamètre inférieur à 2000 microns et de préférence compris entre 200 et 800 microns et, plus
 - 30 préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns ;
- caractérisées:
- a) en ce que leur pellicule d'enrobage est constituée par un composite à base de A et de B, dans lequel :
 - le ratio pondéral B/A, est compris entre 0,2 et 4, de
 - 35 préférence entre 0,5 et 2,
 - le composé B hydrophobe est sélectionné parmi les cires (huiles végétales hydrogénées) cristallisées à l'état

solide et ayant une température de fusion $T_{fB} \geq 40^{\circ}\text{C}$, de préférence $T_{fB} \geq 50^{\circ}\text{C}$, et plus préférentiellement encore $40^{\circ}\text{C} \leq T_{fB} \leq 90^{\circ}\text{C}$;

- 5 c) en ce que leur comportement de dissolution in vitro (réalisé selon les indications de la pharmacopée européenne 3^{ème} édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK maintenu à 37°C et agité à 100 tours/min), est tel que :
- 10 - à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée supérieure ou égale à une demi heure -de préférence comprise entre 1 et 8 heures-, et plus préférentiellement encore de 1 à 5 heures ;
- 15 - le passage, à tout instant pendant la phase de latence, de pH 1,4 à pH 6,8, conduit à une phase à libération.

- 20 3 - Forme galénique selon la revendication 2, caractérisée en ce que, à pH constant 1,4, la phase de libération contrôlée suivant la phase de latence est telle que le temps de libération de 50 % du PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

$$0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$$

$$\text{de préférence} \quad 0,5 \leq t_{1/2} \leq 20.$$

- 25 4 - Forme galénique selon la revendication 2, caractérisée en ce que la phase de libération suivant le passage de pH 1,4 à pH 6,8 est telle que le temps de libération de 50 % du PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

30 $0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$

$$\text{de préférence} \quad 0,5 \leq t_{1/2} \leq 15.$$

- 35 5 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisée en ce que les microcapsules comprennent une seule pellicule d'enrobage composite AB.

6 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisée en ce que le PA est déposé sur un cœur neutre hydrophile de diamètre compris entre 200 et 800 microns et de préférence compris entre 200 et 500 microns.

5

7 - Forme galénique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le cœur neutre hydrophile contient du sucrose et/ou du dextrose.

10

8 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendication 2 à 5, caractérisée en ce que le polymère hydrophile A est choisi parmi les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (méthyle) d'acide (méth)acrylique (EUDRAGIT ® S ou L) et leurs mélanges.

15

9 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 2 à 8, caractérisée en ce que le composé B différent de A est choisi parmi le groupe de produits suivants :

20

- cires végétales (Dynasan® P60, Dynasan® 116),
- triglycérides,
- et leurs mélanges.

25

10 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 2 à 9, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

35

11 - Forme galénique selon la revendication 10, caractérisées en ce que le PA est choisi parmi les composés suivants : metformine, acide acétylsalicylique, pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen, 5 flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, famciclovir, 10 spironolactone, 5-asa, quinidine, morphine, pentazocine, paracétamol, oméprazole, métoclopramide et leurs mélanges.

12 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 2 à 11, caractérisée en ce qu'elle est un comprimé, 15 avantageusement orodispersible, une poudre ou une gélule.

13 - Utilisation des microcapsules telles que définies dans l'une quelconque des revendications 2 à 11 pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques ou 20 diététiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres ou de gélules.

1/2

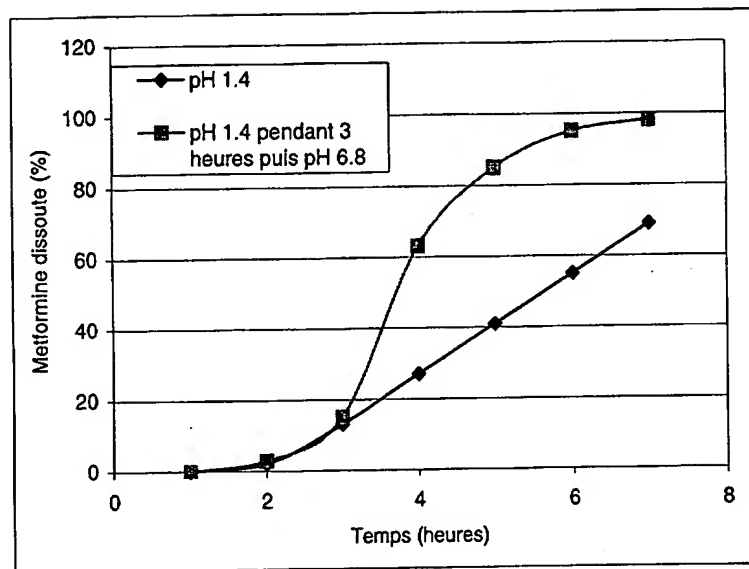


Figure 1

INCORPORER

2/2

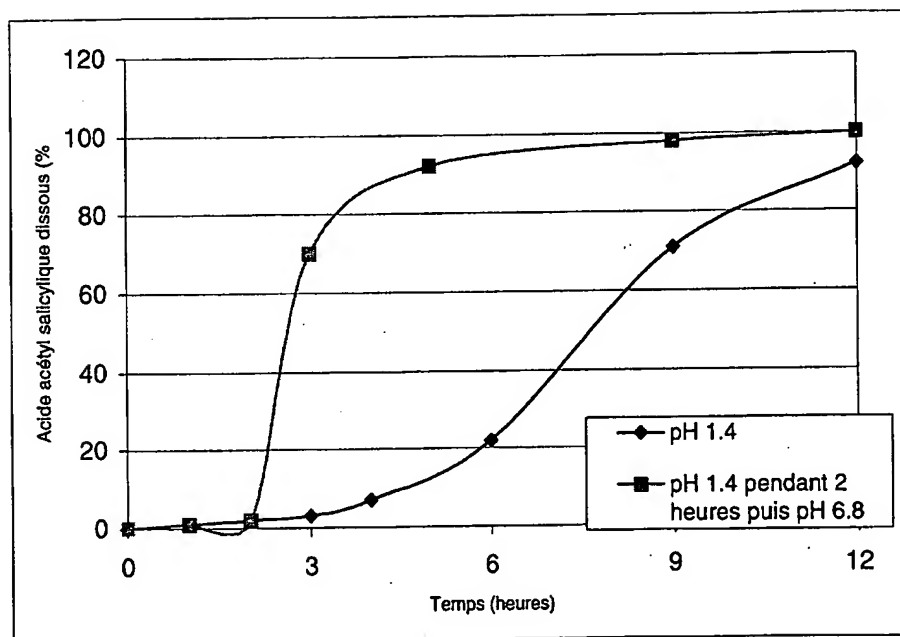


Figure 2



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2830447

N° d'enregistrement
nationalFA 613543
FR 0112999

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 1 101 490 A (TANABE SEIYAKU) 23 mai 2001 (2001-05-23) * revendications 1-3,5 * * page 6, ligne 2 - ligne 15 * * page 9; exemple 1 * * page 13; figure 1 * * page 8, colonne 36 - colonne 46 *	1-13	A61K9/14 A61K9/22 A61K9/52 A61K47/30 A61P3/10 A61P7/02 A61P15/18 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P29/00 A61P25/00
A	WO 00 50015 A (YUHAN CORPORATION) 31 août 2000 (2000-08-31) * le document en entier *	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
3 juillet 2002		Ventura Amat, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

2830447

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112999 FA 613543**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03-07-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1101490	A	23-05-2001	AU	4800999 A	21-02-2000
			EP	1101490 A1	23-05-2001
			CN	1311667 T	05-09-2001
			WO	0006128 A1	10-02-2000
			JP	2000103732 A	11-04-2000
WO 0050015	A	31-08-2000	AU	2697100 A	14-09-2000
			CN	1341014 T	20-03-2002
			EP	1154762 A1	21-11-2001
			WO	0050015 A1	31-08-2000
			US	6251427 B1	26-06-2001

EPO FORM P0485